

ГОМОЦИСТЕИН И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

СИДОРЕНКО Г.И., ЗОЛУХИНА С.Ф., КОЛЯДКО М.Г.

Республиканский научно-практический центр «Кардиология»

Резюме. Данные многочисленных клинических и эпидемиологических исследований подтвердили, что высокий уровень гомоцистеина (ГЦ) в крови является маркером увеличенного риска атеросклеротического поражения коронарных, мозговых и периферических сосудов, а также артериальных и венозных тромбозов. Доказана метаболическая связь обмена ГЦ, фолиевой кислоты, витаминов B₆ и B₁₂. Это обосновывает целесообразность проведения витаминной коррекции при высоком уровне ГЦ в плазме крови.

Ключевые слова: гомоцистеин, атеросклероз, фолиевая кислота, витамины B₆ и B₁₂.

Abstract. Data of numerous clinical and epidemiological trials have evidenced that high homocysteine level (HC) in blood is the marker of elevated risk of atherosclerotic coronary, cerebral and peripheral vascular damage as well as of arterial and venous thromboembolisms. Metabolic exchange relationship between HC, folic acid, B₆ and B₁₂ vitamins has been proved. It justifies the expediency in performing the vitamin correction when homocysteine level in blood plasma is high.

Общеизвестна распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, уносящих половину жизней населения развитых стран. Эпидемический характер этой патологии приводит к мобилизации усилий клиницистов, эпидемиологов и теоретиков, в борьбе с опасным противником. В течение последних десятилетий было сформулировано учение о факторах риска, влияющих на вероятность развития ишемической болезни сердца. Среди этих факторов были такие, как возраст, пол, семейная наследственность, которые невозможно изменить в популяции или у конкретного пациента. Кроме этого, были выявлены факторы, достоверно влияющие на развитие ИБС. Они в принципе могут быть изменены в результате оздоровительных мероприятий. Сюда относятся курение, избыточный вес тела, гипокinezия, артериальная гипертензия, дислипидемия с увели-

чением холестерина в крови. Эти факторы позволяют не только прогнозировать развитие сердечной патологии, но и формировать платформу для активного предупреждения ИБС и для вторичной профилактики. Роль этих факторов безусловно доказана в многочисленных эпидемиологических исследованиях, проведенных в различных странах.

Знание этих факторов, условно обозначаемых как управляемые факторы риска, все же не привело пока к коренному перелому в показателях заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому с огромным интересом были встречены в течение последнего десятилетия сведения об открытии еще одного независимого и сильного фактора риска - гипергомоцистеинемии. В течение короткого времени (главным образом зарубежными исследователями) было выполнено большое число кооперативных исследований, опубликованы многочисленные обзоры и метаанализы, убедительно доказавшие связь гомоцистеина с сердечно-со-

судистой патологией. Так, за последние пять лет опубликовано 426 научных исследований (по Medline), которые составили новую главу в патофизиологии ишемической болезни сердца и атеросклероза. Учитывая, что в русскоязычной литературе данная проблема почти не освещена [1], нам кажется целесообразным привести недавно полученные сведения.

Общие сведения

Гомоцистеин – это серосодержащая аминокислота. Его образование связано с S-аденозилзависимой реакцией трансметилирования: метионин \rightarrow S-аденозилметионин \rightarrow S-аденозилгомоцистеин \rightarrow гомоцистеин. Реметилирование гомоцистеина катализируется ферментами – метионинсинтетазой, содержащей в качестве кофактора кобаламин (витамин B₁₂), или же бетаин-гомоцистеин-метилтрансферазой, которая использует в качестве донора метильной группы бетаин. В первом случае в качестве донора метильной группы используется 5-метилтетрагидрофолиевая кислота (МТГФ).

Часть клеточного гомоцистеина превращается по пути: гомоцистеин \rightarrow цистеин, в котором ключевую роль играет фермент цистатионин-в-синтаза. В качестве кофактора выступает пиридоксаль-5'-фосфат (коферментная форма пиридоксина, витамина B₆) [2].

В результате дисбаланса между клеточными процессами биосинтеза и реутилизации гомоцистеина, между выбросом избытка гомоцистеина в кровотоки и почечной фильтрацией развивается синдром гипергомоцистеинемии [3]. При выделении с мочой (гомоцистеинурия) гомоцистеин переходит в окисленную дисульфидную форму – гомоцистин. Гипергомоцистинурия является известным симптомом ряда наследственных заболеваний, обусловленных ферментопатиями [4].

В плазме крови дисульфидные формы гомоцистеина составляют значительную часть, восстановленная форма включает не более одного процента от общего уровня.

Примерно 70 % гомоцистеина плазмы находится в белковосвязанном состоянии. Поэтому для анализа гомоцистеина требуется количественное превращение дисульфидных и протеидизированных форм в свободную форму гомоцистеина. Методы получения, выделения и определения гомоцистеина описаны в ряде обзоров [5,6]. При этом они основаны на хроматографической технике (высокоточной жидкостной хроматографии или газовой хроматографии с масс-спектрометрией). Обычно объектом диагностических и мониторинговых исследований является общий уровень гомоцистеина в плазме крови (tHcy), взятой натощак у пациентов. Критическим уровнем гомоцистеина в плазме крови предложено считать величину 14 мкмоль/л [7].

Диагностически важным является проведение нагрузочного теста с применением метионина [2]. С этой целью используется оральный прием метионина (0,1 г на 1 кг массы тела), после чего через 4-6 часов повторно определяют уровень гомоцистеина.

Гомоцистеин и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

В нескольких исследованиях показана корреляция между уровнем гомоцистеина и липопротеинами высокой или низкой плотности [8,9,10]. При гиперлипидемии найдена связь между уровнем гомоцистеина и степенью утолщения каротидной интимы [11].

У лиц здоровой популяции уровень гомоцистеина положительно коррелировал с показателями артериального давления [12].

В крупном Хордаланском исследовании при охвате 18043 пациентов уровень гомоцистеина повышался пропорционально числу выкуриваемых за день сигарет [9], что подтверждает роль курения как сильного фактора, влияющего на уровень гомоцистеина.

Употребление кофе влияло на уровень гомоцистеина, правда, повышение не выходило за границы нормы. Однако упот-

ребление 6 чашек нефильтрованного кофе в сутки в течение двух недель приводило к достоверному повышению уровня гомоцистеина [13].

Умеренное потребление этанола ассоциировалось со снижением уровня гомоцистеина, но хроническое употребление в значительных количествах сопровождалось увеличением гомоцистеина. Возможно, причиной этого являлось влияние на витаминный статус.

Дефицит фолатов в пище вызывал выраженное повышение гомоцистеина (до 30-100 мкмоль/л), еще больше влиял дефицит витамина B₁₂ (более 100 мкмоль/л), отчасти дефицит витамина B₆ (15-30 мкмоль/л) [2].

Эпидемиологические исследования

В обширном многоцентровом исследовании, охватившее 16 центров в европейских странах, сопоставлены данные 750 пациентов с документированным сосудистым поражением коронарных, мозговых и периферических артерий и 800 человек контрольной группы. Полученные результаты подтвердили, что высокий уровень гомоцистеина в плазме крови является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [8]. Уровень гомоцистеина натошак у женщин был ниже, чем у мужчин, однако в постменопаузальном периоде выявлено повышение гомоцистеина, особенно после метиониновой нагрузки.

Чрезвычайно информативным явилось проспективное исследование, организованное Британской Ассоциацией, в котором было охвачено 21 520 мужчин в возрасте от 35 до 64 лет. Среди тех, кто умер от ИБС, уровень гомоцистеина был достоверно выше, чем у тех, кто не умер (соответственно 13,1 и 11,8 мкмоль/л; $p < 0,001$). В верхней четверти уровень гомоцистеина в плазме был в 3,7 раза выше, чем в нижней четверти. Метаанализ подтвердил значительное повышение риска при увеличении уровня гомоцистеина (123% против 52%; доверительный интервал 95%) [14].

В десятилетнем ретроспективном наблюдении 878 пожилых мужчин (средний

возраст 71,5 лет) в нидерландской популяции [15] выяснилось, что уровень гомоцистеина в плазме был выше 17 мкмоль/л. Это было связано с увеличением риска первого инфаркта –1,58 (доверительный интервал 95%), а также с увеличением частоты инсультов и с увеличением риска cerebro-vascularных болезней у лиц без гипертензии (6,18; доверительный интервал 95%). Таким образом гомоцистеин был подтвержден как предиктор фактора риска фатальных cerebrovascularных болезней.

Эти же данные были подтверждены и в другом исследовании [16], где у 20% пациентов с инсультом была обнаружена умеренная гипергомоцистеинемия.

Значение повышенного уровня гомоцистеина как важного фактора риска болезни коронарных артерий было установлено и в ретроспективном контролируемом исследовании, а также у жителей Индии [17], Австралии [18] и других регионов.

Учитывая, что гомоцистеин является сильным независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, все чаще появляются призывы к проведению скрининга. Так при превышении уровня 14 мкмоль/л рекомендуется проведение первичной профилактики, при уровне 11 мкмоль/л и наличии патологии – вторичной профилактики [7].

Нарушения гомоцистеинового метаболизма как маркер увеличенного риска сердечно-сосудистых заболеваний отражены в многочисленных обзорах и результатах метаанализов [8,19,20,21, 22]. В последние годы появляются сведения о роли повышенного уровня гомоцистеина (более 15 мкмоль/л) в происхождении рестенозов после стентирования венечных артерий [23] и у реципиентов трансплантированных сердец [24-25] в виде васкулопатии или «болезни шунтов».

Многочисленные исследования подтвердили наличие взаимосвязи между уровнем гомоцистеина и тромботическими болезнями [26]. Так, имеются 10 исследований, включающих 1200 пациентов при 1200 в контрольной группе [27], которые доказали ассоциацию высокого риска атероск-

леротических осложнений с уровнем гомоцистеина, особенно с результатами метиониновой нагрузочной пробы [28].

Гомоцистеин и нарушения его обмена, пожалуй, можно определить как универсальный фактор риска. Так, высокий уровень гомоцистеина сочетался с почечной дисфункцией по показателям креатинина. Работы А. Gupta и соавт. [29] после исследования 176 больных в конечных стадиях болезней почек подтвердили роль гомоцистеина. У почечных больных его уровень был $26,5 \pm 1,5$ мкмоль/л, а у здоровых – $10,1 \pm 1,7$ мкмоль/л ($p < 0,01$).

Нарушения гомоцистеинового метаболизма обнаружены при врожденных пороках сердца, шизофрении, при раннем прерывании беременности, при разрывах плаценты [30], при преэклампсии беременных [31].

В последние годы появились данные о повышении уровня гомоцистеина в плазме при болезни Паркинсона, причем предложено расценивать гомоцистеин как независимый фактор риска сосудистых поражений при этой болезни [32].

Предполагаемый механизм метаболических нарушений гомоцистеина

В этом направлении еще очень много неясного, хотя выдвигаются и гомоцистиновая теория атеросклероза и другие гипотезы [33]. Вполне понятен интерес к изучению взаимосвязи обмена гомоцистеина и липидного обмена. Так, удалось установить, что гомоцистеин стимулирует продукцию и секрецию холестерина в клетках печени [34]. Это фундаментальное исследование было реализовано на клетках человеческой гепатомы линии HepG2, которые инкубировали с 4 мМ гомоцистеином, после чего тотальный холестерин, продуцируемый этими клетками, достоверно увеличился (с 32 ± 5 до 74 ± 5 nmol/mg). Это увеличение явилось результатом продукции неэстерифицированного холестерина. При этом активность внутриклеточного 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзима А (HMG-CoA) редуктазы была заметно по-

вышена – на 131% после 24 часов инкубирования и на 190% после 48 часов.

В то же время, несмотря на проведенные исследования, не удалось найти высоко достоверной корреляции между уровнями гомоцистеина и липопротеинами высокой плотности [35, 36]. Правда, некоторые авторы выявили корреляции между уровнем гомоцистеина и липопротеинами низкой плотности. Достаточно привести такие серьезные исследования, как Nygard O. с соавторами [20] и Glueck C.J. с соавторами [10].

Суммирование патогенных эффектов удалось продемонстрировать в эксперименте на крысах с определением эластичности мембран аортальной стенки [37]. В контрольной группе проводили нормальное кормление. В другой группе в пищу добавляли 2% метионина (стимулятор гомоцистеина), что привело к снижению эластичности в 3 раза ($p < 0,003$); в третьей группе в пищу добавляли 2% холестерина, что приводило к снижению эластичности в 2,5 раза. Сочетанная добавка метионина и холестерина вызывала снижение эластичности аортальной стенки в 9 раз ($p < 0,0003$).

К настоящему времени можно считать доказанной ассоциацию высокого уровня гомоцистеина и дисфункцию эндотелия, хотя интимный механизм этой взаимосвязи еще не раскрыт [38]. Нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации отмечено и у клинически здоровых лиц с гипергомоцистеинемией [39]. После оральной метиониновой нагрузки у пожилых здоровых людей на фоне гипергомоцистеинемии остро ухудшалась функция эндотелия [40]. У 24 здоровых добровольцев было проведено рандомизированное исследование с оральной метиониновой нагрузкой (0,1 г на кг) в течение двух дней с анализом гомоцистеина и дилатации плечевой артерии. После приема метионина через 4 часа гомоцистеин увеличивался с $7,9 \pm 2,0$ мкмоль/л до $23,1 \pm 5,4$ мкмоль/л ($p < 0,0001$) при снижении дилатации с $0,12 \pm 0,09$ до $0,06 \pm 0,09$ ($p < 0,05$) [40].

При этом доказано, что гомоцистеин изменяет антикоагулянтные особенности эндотелиальных клеток в прокоагулянтном направлении [41], а также стимулирует пролиферацию клеток сосудистой гладкой мускулатуры, ингибируя рост клеток сосудистого эндотелия [39, 42]. Эти особенности важны для понимания механизма развития рестенозов и болезни шунтов.

Вероятно, роль своеобразного посредника, при участии которого гомоцистеин влияет на функции эндотелия, играет оксидативный стресс [38, 39, 42, 43]. Получены доказательства того, что гомоцистеин уменьшает выделение антиоксидантных энзимов глутатионпероксидазы и потенциально повышает цитотоксический эффект тех агентов, которые вызывают оксидативный стресс [38]. Именно оксидативный стресс и изменение клеточного метилирования, вероятно, являются ключевыми факторами в развитии тромбозов при гипергомоцистеинемии [43]. Поэтому и появились утверждения, что именно редокс-статус является ключом к сосудистому поражению, вызванному гомоцистеином [44].

Возможности коррекции нарушений метаболизма гомоцистеина

Многочисленные исследования, в которых уровень гомоцистеина определялся одновременно с содержанием циркулирующих витаминов B_6 , B_{12} и фолиевой кислоты, показали, что дефицит этих витаминов является важным фактором, определяющим развитие гипергомоцистеинемии [45]. Именно эти исследования послужили толчком для многих работ, поставивших целью, во-первых, активно повлиять на уровень гомоцистеина, а во-вторых, попытаться снизить заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.

Представляет интерес двойное слепое, рандомизированное исследование эффектов витаминов группы В и антиоксидантов на уровень гомоцистеина [46]. Были охвачены 509 здоровых людей возраста 30-49 лет с мягким подъемом гомоцистеина ($>$ или $= 8, 34$ мкмоль/л). Добавка витаминов

включала фолиевую кислоту – 1 мг, витамин B_6 – 7,2 мг, витамин B_{12} – 0,02 мг. Антиоксидантный комплекс включал 150 мг аскорбиновой кислоты, α -токоферол – 67мг, бета-каротин 9 мг.

После 8 недель приема добавок выяснилось, что антиоксиданты давали незначительное снижение гомоцистеина, комплекс витаминов группы В дал уменьшение гомоцистеина на 27,9% ($p < 0,001$) у мужчин с умеренно повышенным гомоцистеином.

У 30 больных с перитонеальным диализом и гипергомоцистеинемией прием фолиевой кислоты (5 мг в сутки) в течение 12 недель дал нормализацию гомоцистеина у 40% пациентов. Прием бетаина (4,0 г в сутки) был неэффективен [47].

Аналогичные результаты дало лечение 539 пациентов пожилого возраста в течение года (фолиевая кислота, B_6 , B_{12}). Эффект, по мнению авторов исследования, привел к агрессивному снижению гомоцистеина [48].

В связи с этими результатами в печати обсуждается вопрос: должны ли все пожилые люди получать фолиевые добавки? [49]. Авторы подчеркивают целесообразность назначения фолатов пожилым лицам с сердечно-сосудистыми заболеваниями и даже при нейро-психиатрических болезнях. Ежедневная доза фолатов – 0,5 мг.

В настоящее время можно утверждать, что введение витаминного комплекса (фолаты, B_6 , B_{12}) достоверно может снизить или нормализовать уровень гомоцистеина при наличии гипергомоцистеинемии. В то же время пока нет убедительных данных о снижении заболеваемости или смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Это связано с тем, что обширные клинические исследования, которые начаты сравнительно недавно, еще не закончены. Необходимо расширить фронт этих весьма актуальных исследований.

В то же время уместно привести следующие соображения. Около 5 % популяции имеет высокий уровень гомоцистеина, 15% - умеренно повышенный. Если считать, что гипергомоцистеинемия ответственна примерно за 10-20% болезней коронарных

артерий, 4% - цереброваскулярных болезней и 60% - болезней периферических артерий, то возникает мысль о целесообразности широкого предупредительного лечения [50].

Так, в 1998 г было принято решение о национальной кардиопротекторной программе в США. С этой целью в хлебную муку стала добавляться фолиевая кислота [51]. Недавно принято решение о том, что в Венгрии хлеб обогащается фолиевой кислотой, витаминами B₆, B₁₂ [50].

Недаром одна из статей «Гомоцистеин и сосудистые болезни» ставила вопрос: природа или пища? (Nature or nurture?) [52]. Это связано с тем, что роль питательного фактора недооценивалась.

Фолатные добавки, пожалуй, наиболее обоснованы. Их назначение целесообразно пожилым больным, женщинам в менопаузе. Особенно целесообразны пищевые добавки фолиевой кислоты или витамина B₆ при риске сердечно-сосудистых заболеваний. Этому посвящены метаанализы [53].

Есть ли другие пути воздействия на уровень гомоцистеина?

Недавно опубликованы данные о том, что у больных ИБС при относительно нормальном уровне липидов и с гипергомоцистеинемией (уровень равен или превышает 15 мкмоль/л) после нагрузочной тренировки и соответствующей реабилитации было достигнуто снижение уровня на 12%. По мнению авторов, это может на 20-30% уменьшить коронарный риск [54].

Неожиданные результаты получены при применении антиэстрогенного и противоопухолевого препарата – тамоксифена. Его применение 66 женщинами (35-70 лет) в течение 6 месяцев перед гистерэктомией привело к достоверному снижению повышенного уровня гомоцистеина. Хотя авторы исследования [55] и предполагают использовать препарат для предупреждения инфарктов, но это нуждается в предварительной проверке.

В то же время витаминная коррекция гомоцистеина как фактора риска фактически не имеет противопоказаний как в

плане первичной, так и вторичной профилактики. Нам представляется чрезвычайно актуальным разработка методики лабораторной диагностики гипергомоцистеинемии, чтобы, преодолев определенные технические трудности, выйти на скринирующие обследования населения и раннюю диагностику угрозы сердечно-сосудистой патологии.

Литература

1. Сидоренко Г.И., Мойсеенок А.Г., Колядко М.Г., Золотухина С.Ф. Гомоцистеин – важный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология: – 2001. - № 1. – С. 6-11.
2. Refsum H., Ueland P.M., Nyhard O., Vollset S.F. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu. Rev. Med.*, 1998, Vol. 49, P. 31-62.
3. Guttormsen A.B., Schneede J., Ueland P.M., Refsum H. Kinetics of total plasma homocysteine in subjects with hyperhomocysteinemia due to folate or cobalamin deficiency. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1996, Vol. 63, P. 194-202.
4. Спиричев В.Б., Барашнев Ю.И. Врожденные нарушения обмена витаминов. М.: «Медицина», 1977, 216 с.
5. Ueland P.M., Refsum H., Stabler S.P. et al. Total Homocysteine in Plasma or Serum: Methods and Clinical Applications, *Clinical Chemistry*, 1993; 39, 9; 1764-1779.
6. Stabler S.P., Marcell P.D., Podell E.R. et al. Elevation of total homocysteine in the serum of patients with cobalamin or folate deficiency detected by capillary gas chromatography-mass spectrometry. *J. Clin. Invest.*, 1988, Vol. 81, P. 466-474.
7. Stein J.H., McBride P.E. Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease: pathophysiology, screening and treatment. *Arch. Intern. Med.*, 1998, Vol. 158, № 12, P. 1301-1306.
8. Verhoef P., Meleady R., Daly L.E. et al. Homocysteine, vitamin status and risk of vascular disease. *Europ. Heart J.* – 1999; 20: 1234-1244.
9. Nygard O., Vollset S.E., Refsum H. et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study, *JAMA*, 1995; 274: 1526-1533.
10. Glueck C.J., Shaw P., Lang J.E., et al. Evidence that homocysteine is an independent risk factor for atherosclerosis in hyperlipidemic patients, *Am. J. Cardiol.*, 1995; 75: 132-136.
11. Voutilainen S., Alfthan G., Nygssonen K. et al. Association between elevated plasma total homocysteine and increased common carotid artery wall thickness. *Ann. Med.*, 1998, Jun; 30 (3): 300-306.

12. Malinow M.R., Levenson J., Giral P. et al. Role of blood pressure, uric acid and hemorheological parameters on plasma homocysteine concentration. *Atherosclerosis*, 1995; 114: 175-183.
13. Grubben M.J., Boers G.H., Broekhuizen R. et al. Unfiltered coffee Raises Plasma Homocysteine Levels in Healthy Volunteers. *Am. College of Card.*, 1999, March. 7-10, Abstr. P. 860-862.
14. Wald N.J., Watt H.C., Law M.R. et al. Homocysteine and ischemic heart disease: results of a prospective study with implications regarding prevention. *Arch. Intern. Med.*, 1998; Apr. 27; 158(8): 862-86.
15. Stehouwer C.D., Weijenberg M.P., van den Berg M. et al. Serum homocysteine and risk of coronary heart disease and cerebrovascular disease in elderly men: a 10-year follow-up. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998; Dec; 18 (12): 1895-1901.
16. Vila N., Denlofen R., Chamorro A., Piera C. Plasma homocysteine levels in patients with ischemic cerebral infarction. *Med. Clin. (Barc.)* 1998; May 9; 110 (16): 605-608.
17. Chacko K.A. Plasma homocysteine levels in patients with coronary heart disease. *Indian Heart J.*, 1998; May-Jun; 50 (3): 295-299.
18. Wilcken D.E. Novel risk factors for vascular disease: the homocysteine hypothesis of cardiovascular disease. *J. Cardiovasc. Risk*, 1998; Aug; 5 (4): 217-221.
19. Clarke R. Homocysteine and cardiovascular disease. Overview. *J. Cardiovasc. Risk*, 1998; Aug; 5 (4): 213-215.
20. Accini R., Campolo J., Bartesaghi S. et al. High-performance liquid chromatographic determination of total plasma homocysteine with or without internal standards. *J. Chromatogr. A.*, 1998, Dec. 18; 828 (1-2): 397-400.
21. Refsum H., Ueland P.M. Recent data are not in conflict with homocysteine as a cardiovascular risk factor. *Curr. Opin Lipidol.*, 1998, Dec; 9 (6): 533-539.
22. Danesh J., Lewington S. Plasma homocysteine and coronary heart disease: systematic review of published epidemiological studies. *J. Cardiovasc. Risk*, 1998; Aug; 5 (4): 229-232.
23. Scheyder G., Roffi M., Flammer I et al. Association of plasma homocysteine with restenosis after percutaneous coronary angioplasty. *Eur. Heart J.*, 2002; 23, 9: 726-733.
24. Ambrosi P., Habib A. et al. Association of mild hyperhomocysteinemia with cardiac graft vascular disease. In: Congress of the European Society of Cardiology, 20-st. Vienna, 1998; Abstr. 2114.
25. Ambrosi P., Garcon D., Riberi A. et al. Association of mild hyperhomocysteinemia with cardiac graft vascular disease. *Atherosclerosis*. 1988. Jun.; 138 (2): 347-50.
26. Jensen O.K., Ingerslev J. Increased p-homocysteine - a risk factor for thrombosis. *Ugeskr. Laeger*, 1998; Jul. 20; 160 (30): 4405-4410.
27. Den Heijer M., Roserdaal F.R., Blom H.J. et al. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thromb. Haemost.*, 1998; Dec; 80 (6): 874-877.
28. Selhub J., D'Angelo A. Relationship between homocysteine and thrombotic disease. *Am. J. Med. Sci.*, 1998; Aug.; 316 (2): 129-141.
29. Gupta A., Dennis V., Arheart K. and oth. High Plasma Homocysteine is a Risk Factor for Vascular Complications of End Stage Renal Disease and Enhances the Adverse Effects of Smoking Diabetes. *Am. College of Card.*, 1997, March. : 3-136.
30. Eskes T.K. Open or closed? A world of difference: a history of homocysteine research. *Nutr. Rev.*, 1998, Oct.; 56 (10): 236-244.
31. Powers R.W., Evans R.W., Majors A.K. et al. Plasma homocysteine concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1998; Dec.; 179 (6 pt 1): 1605-11.
32. Kuhn W., Roebroek R., Blom H. et al. Elevated plasma levels of homocysteine in Parkinson's disease. *Eur. Neurolog.*, 1998; Nov; 40 (4): 225-7.
33. McCully K.S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of atherosclerosis. *Am. J. Pathol.*, 1969; 56: 111-28.
34. OK, Lynn E.G., Siow J.L. et al. Homocysteine stimulates the production and secretion of cholesterol in hepatic cells. *Biochim. Biophys. Acta*, 1998, Aug 28; 1393 (2-3): 317-24.
35. Kulkarni M.V., Kesavan V., Viswanathan G. Atherogenic diet alters folate enzymes in mice: implications of folate deficient homocystinemia. *Indian J. Biochem. Biophys.*, 1998; Oct; 35 (5): 303-307.
36. Iwama J., Mokunote H., Yokoi H. et al. Elevated levels of plasma homocysteine related to saphenous vein graft disease after coronary artery bypass graft surgery. *J. Cardiol.*, 1998; Dec.; 32 (6): 357-362.
37. Zulli A., Buxton B.F., Doolan L., Liu J.J. Augmented effects of methionine and cholesterol in decreasing the elastic lamina while thickening the aortic wall in the rat aorta. *Clin. Sci. (Colch.)*, 1998, Nov; 95 (5): 589-593.
38. Ontinen P.A., Sood S.K., Liaw P.C. et al. Characterization of the stress-inducing effects of homocysteine. *Biochem. J.*, 1998; May 15; 332 (Pt 1): 213-21.
39. Stehouwer C.D., Jacobs C. Abnormalities of vascular function in hyperhomocysteinemia. *Tur. J. Pediatr.*, 1998; Apr.; 157 Suppl. 2: 107-11.
40. Bellamy M.F., McDowell J.F., Ramsey M.W et al. Hyperhomocysteinemia after an oral methionine load acutely impairs endothelial function in healthy adults. *Circulation*, 1998; Nov. 3; 98 (18): 1848-52.
41. Jacobsen D.W. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease. *Clin. Chem.*, 1998; Aug; 44 (8 Pt 2): 1833-1843.

42. Domagal T.B., Undas A., Libura M. et al. Pathogenesis of vascular disease in hyperhomocysteinemia. J. Cardiovasc. Risk, 1998; Aug.; 5 (4): 239-247.
43. Lentz S.R. Mechanisms of thrombosis in hyperhomocysteinemia. Curr. Opin. Hematol., 1998; Sep.; 5 (5): 343-349.
44. Koch H.G., Goebeler M., Marquardt T. et al. The redox status of aminosulfhydryls as a clue to homocysteine – induced vascular damage? Europ. J. Pediatr., 1998; Apr.; 157 Suppl. 2: 102-106.
45. Yamada K., Tobimatsu T., Toraya T. Cloning, sequencing heterologous expression of rat methionine synthase cDNA. Biosci Biotechnol. Biochem., 1998; Nov; 62 (11): 2155-60.
46. Woodside J.V., Yaenell J.W., Mc Master et al. Effect of B-group vitamins and antioxidant vitamins on hyperhomocysteinemia: a double-blind, randomized, factorial-design, controlled trial. Am. J. Nutr., 1999, Jun; 69 (6): 1287-1289.
47. Van Guldener C., Janssen M.J., Lambert J. et al. Folic acid treatment of hyperhomocysteinemia in peritoneal dialysis patients: no change in endothelial function after long-term therapy. Perif. Dial. Int., 1998; May-Jun; 18 (3): 282-289.
48. Wilcken D.E., Wilcken B.B. Vitamins and homocysteine in cardiovascular disease and aging. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1998; Nov. 20; 854: 361-70.
49. Ubbink J.B. Should all elderly people receive folate supplements? Drugs Aging, 1998; Dec.; 13 (6): 415-20.
50. Czeizel E., Matos L. The role of hyperhomocysteinemia in the etiology of some vascular diseases. Orv. Hetil., 1998; Sep. 13; 139 (37): 2191-6.
51. Tucker K.L., Mahnken B., Wilson P.W.E. et al. Folic acid fortification of the food supply. Potential benefits and risk for the elderly population. JAMA, 1996; 276: 1879-85.
52. Mellady R.A., Graham J.M. Homocysteine and vascular disease: nature or nurture? J. Cardiovasc. Risk, 1998; Aug.; 5 (4): 233-7.
53. Clarke R., Collins R. Can dietary supplement with folic acid or vitamin B₆ reduce cardiovascular risk? Design of clinical trials to test the homocysteine hypothesis of vascular disease. J. Cardiovasc. Risk., 1998; Aug; 5 (4): 249-55.
54. Ali A., Mehra M.R., Lavie C.J. et al. Modulatory impact of cardiac rehabilitation on hyperhomocysteinemia in patients with coronary artery disease and “normal” lipid levels. Am. J. Cardiol., 1998; Dec., 15; 82 (12): 1543-5, A 8.
55. Cattaneo M., Balgietto L., Zighetti M.L. et al. Tamoxifen reduces plasma homocysteine levels in healthy women. Br. J. Cancer., 1998; Jun.; 77 (12): 2264-6.

Принята в печать 16.09.2002г.

Медицинская литература Витебского государственного медицинского университета

Новиков Д.К., Сергеев Ю.В., Новиков П.Д. **Лекарственная аллергия.** - Москва, 2001. - 330 с.

Ржеуская Л.Д. **Акушерство и гинекология. Учебное пособие.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2001. - 70 с.

Шмаков А.П. **Практикум по детской хирургии. Учебное пособие.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2001. - 290с.

Сушков С.А. **Тестовые задачи по общей хирургии.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2001. - 104с.

Адаскевич В.П. **Онихомикозы: клинические формы, современные методы терапии.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2001. - 22 с.

Бекиш О.-Я.Л., Мартыненко Л.П. **Практикум по биологии. Для слушателей дневного подготовительного отделения.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2001. - 184 с.